
A IMPORTÂNCIA DA INVESTIGAÇÃO DE ARBOVÍRUS EM SAÚDE PÚBLICA: ASPECTOS GERAIS E O PAPEL DOS PRIMATAS NÃO HUMANOS

THE IMPORTANCE OF INVESTIGATION OF ARBOVIRUSES IN PUBLIC HEALTH: AN OVERVIEW AND THE ROLE OF NON-HUMAN PRIMATES

Tatiana Carneiro da ROCHA^{1*}; Walfrido Kühn SVOBODA²; Eliane Carneiro GOMES³

1- Universidade Federal do Paraná (UFPR) Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

2- Universidade Federal do Paraná (UFPR) Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza (ILACVN) / Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA)

3- Universidade Federal do Paraná (UFPR), Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Professora Associada do Departamento de Saúde Comunitária

*e-mail para correspondência: tcarneiro.rocha@gmail.com

RESUMO:

Os arbovírus (abreviação do termo em inglês *arthropod-borne virus*) são um grupo de vírus transmitidos entre hospedeiros vertebrados suscetíveis por meio de vetores artrópodes hematófagos. Estes vírus representam um sério problema de saúde pública no Brasil e no mundo devido ao seu potencial epidêmico e por serem responsáveis por elevadas taxas de morbidade e mortalidade. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura sobre aspectos gerais dos arbovírus e sua importância em saúde pública e sobre o papel dos primatas não humanos no seu ciclo de transmissão.

Palavras-chave: arbovírus, primatas não humanos, saúde pública.

ABSTRACT:

Arboviruses (abbreviation of arthropod-borne viruses) are a group of viruses that are transmitted between susceptible vertebrate hosts by hematophagous arthropod vectors. These viruses represent a serious public health problem in Brazil and worldwide in view of their epidemic potential and exhibits high morbidity and mortality rates. This paper is a literature review about general aspects of arboviruses and their importance for public health and the role of non-human primates in their transmission cycle.

Keywords: arboviruses, non-human primates, public health.

1. INTRODUÇÃO

Os arbovírus pertencem ao maior grupo de vírus incluindo 535 espécies registradas no *Catalogue of Arthropod-borne and Selected Vertebrate Viruses of the World*, cerca de 100 destes vírus são conhecidos por infectar seres humanos, 40 por infectar animais domésticos e ao menos dez podem causar epidemias (KARABATSOS, 1985).

No Brasil, o arbovírus de maior impacto para a saúde pública é o vírus da Dengue, mas outros arbovírus também têm sido associados a surtos e/ou epidemias, como é o caso do vírus da Febre Amarela, vírus Rocio, vírus da encefalite *Saint Louis*, vírus Oropouche e vírus Mayaro. Estes são responsáveis por cerca de 95% dos casos de arboviroses registrados no país. O restante das infecções é causado por outros arbovírus circulantes como os vírus da encefalite equina e vírus da encefalite venezuelana (FIGUEIREDO, 2007).

As arboviroses podem se manifestar de diferentes formas dependendo do vírus causador da infecção, variando desde uma síndrome febril benigna até quadros hemorrágicos ou encefalites que podem deixar sequelas e que apresentam altas taxas de letalidade (MONATH; HEINZ, 1996).

A maioria das infecções causadas por estes vírus possuem caráter zoonótico, assim como a maioria das doenças infecciosas emergentes. Desta forma, as pessoas que têm contato mais próximo com as regiões de mata, onde se situam os hospedeiros e vetores destes vírus, são as que apresentam maior probabilidade de adquirir estas infecções (FORATTINI, 1965). Entretanto, algumas arboviroses têm surgido também em áreas urbanas de forma epidêmica (TRAVASSOS DA ROSA *et al.*, 1997). O Brasil possui grande diversidade de artrópodes e de animais vertebrados que aliada às condições climáticas e às condições nas quais grande parte da população está exposta, constituem características favoráveis à ocorrência dessas doenças (KUNIHOLM *et al.*, 2006; FIGUEIREDO, 2007).

Dentre os hospedeiros vertebrados destes vírus, os primatas não humanos (PNH) desempenham papel de animais “sentinelas” na sua vigilância epidemiológica, atuando como indicadores e alarmes da circulação de arbovírus de interesse à saúde pública (SVOBODA, 2007).

A incidência de casos de arboviroses tem aumentado exponencialmente a cada ano, principalmente durante as duas últimas décadas. Estas infecções são consideradas um problema de grande relevância em várias partes do mundo (TRAVASSOS DA ROSA *et al.*, 1997) e as epidemias causadas pelos arbovírus geram impactos sociais e econômicos negativos, fazendo com que algumas dessas doenças se tornem graves problemas de saúde pública (BLAIR; ADELMAN; OLSON, 2000; FIGUEIREDO, 2007).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura sobre aspectos gerais dos arbovírus e sua importância em saúde pública e sobre o papel dos primatas não humanos no seu ciclo de transmissão.

2. REVISÃO DA LITERATURA

O aumento do número de casos de infecções por arbovírus tem sido causado devido a diversos fatores como, por exemplo, aqueles relacionados às alterações ambientais introduzidas pelo homem, destacando-se: o crescimento e expansão da população humana, aumento desordenado da urbanização, desmatamento excessivo, exploração do subsolo além da consequente aproximação do homem ao *habitat* silvestre dos arbovírus com a popularização das práticas de ecoturismo, turismo rural e de pesca. Além disso, as mudanças climáticas, as novas trajetórias utilizadas por aves migratórias, a facilidade do deslocamento de pessoas e cargas vivas que somados à ineficiência de programas de saúde pública - principalmente no que diz respeito ao combate e controle dos vetores - podem ter contribuído para o aumento do número de casos arboviroses (VASCONCELOS *et al.*, 2001; GUBLER, 2002; BATISTA *et al.*, 2012).

Os arbovírus estão envolvidos em ciclos nos quais a transmissão biológica do vírus ocorre principalmente entre hospedeiros vertebrados suscetíveis por meio dos vetores artrópodes hematófagos, mas também pela transmissão transovariana ou venérea nos artrópodes (WHO, 1985).

A partir do momento em que o hospedeiro vertebrado torna-se infectado, o vírus se replica provocando viremia com tempo de duração e intensidade suficientes para infectar o vetor artrópode hematófago quando este se alimentar do seu sangue. Os artrópodes hematófagos são caracterizados como vetores e reservatórios de arbovírus, pois a partir do momento em que se tornam infectados, assim permanecem durante toda a sua vida. Desta forma, quando este artrópode for se alimentar novamente do sangue de outro hospedeiro vertebrado suscetível, transmitirá o vírus através da sua saliva. Os hospedeiros vertebrados são denominados hospedeiros de amplificação e dispersão (HERVÉ *et al.*, 1986; TRAVASSOS DA ROSA *et al.*, 1997; BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000; RÁCZ, 2005).

A capacidade que os arbovírus têm de se replicarem tanto nas células dos artrópodes quanto dos hospedeiros vertebrados suscetíveis, faz com que estes vírus se perpetuem na natureza (RÁCZ, 2005).

Vale ressaltar que os seres humanos são considerados hospedeiros incidentais da maioria dos arbovírus (*dead-end hosts*) e nestes casos as infecções ocorrem acidentalmente, quando o homem entra em contato estreito com os hospedeiros vertebrados silvestres e vetores que participam do ciclo enzoótico dos

arbovírus. Os seres humanos, portanto, não produzem altas taxas de viremia e picadas subsequentes de vetores não resultam na transmissão do vírus. Diferentemente do que ocorre nos casos de infecções pelos vírus da Dengue e Febre Amarela, pois o homem é o hospedeiro natural destes vírus e, portanto, considerado o hospedeiro de amplificação e dispersão (SOLOMON; MALLEWA, 2001).

A dispersão dos arbovírus pelo mundo está diretamente relacionada à distribuição geográfica dos seus vetores (BLAIR; ADELMAN; OLSON, 2000). Estes são mais abundantes em regiões tropicais, propiciando a ocorrência de surtos de arboviroses durante os meses mais quentes e chuvosos do ano. No entanto, as regiões de clima subtropical não são indenes (PINHEIRO; TRAVASSOS DA ROSA, 1991; BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000).

Diversos fatores ambientais estão envolvidos na transmissão dos arbovírus, tanto em ciclos silvestres endêmicos e epizooticos quanto em ciclos urbanos epidêmicos, e, embora devam ser analisados em conjunto, os fatores mais importantes são aqueles relacionados aos vetores e aos hospedeiros vertebrados. Sendo assim, algumas peculiaridades do vetor (preferências alimentares, ciclo de atividade, taxa de sobrevivência, variações sazonais de densidade, altura preferencial de atividade) combinadas com estudos da presença destes vírus nos vertebrados, fornecem informações essenciais sobre a dinâmica de transmissão das arboviroses. A associação de vetores e hospedeiros suscetíveis em densidades críticas em um *habitat* favorável constitui fator fundamental para a persistência de um determinado arbovírus na natureza. Os hospedeiros vertebrados que participam desses ciclos podem sobreviver à infecção sem tornarem-se infectantes uma segunda vez. Eles estão representados pelas aves silvestres, roedores, marsupiais, primatas, edentados (tamanduá, tatu, preguiças), morcegos, répteis e, possivelmente outros, ao passo que os vetores invertebrados podem ser culicíneos, anofelíneos, flebotomíneos, culicídeos (maruins) e carrapatos (FORATTINI, 1965; TRAVASSOS DA ROSA *et al.*, 1997).

O genoma dos arbovírus é constituído por ácido ribonucleico (RNA), com uma única exceção - o vírus da febre suína africana - que é constituído por ácido desoxirribonucleico (DNA). Este tipo de genoma permite aos arbovírus uma ampla propagação em hospedeiros vertebrados e invertebrados devido a grande plasticidade genética e às altas taxas de mutação dos RNA vírus (WEAVER, 2006). O genoma RNA dos arbovírus pode apresentar-se como fita simples ou dupla (RICE *et al.*, 1985).

Apesar de a região amazônica ser a maior fonte de infecção por arbovírus endêmicos, as outras regiões do Brasil não são indenes e epidemias em zonas urbanas ou rurais, especialmente causadas pelos vírus da Dengue, Febre Amarela, Oropouche, Mayaro e Rocio constituem um risco de saúde para uma parcela significativa da população (TRAVASSOS DA ROSA *et al.*, 1997).

A classificação dos arbovírus pode ser feita de acordo com as suas propriedades

propriedades antigênicas. Sendo assim, os arbovírus foram divididos em grupos de acordo com o resultado de testes sorológicos como o teste da inibição da hemaglutinação, fixação do complemento e neutralização (WHO, 1985).

Taxonomicamente, os arbovírus são divididos em diversas famílias como: *Picornaviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdovirae*, *Orthomyxoviridae*, *Togaviridae*, *Bunyaviridae*, *Asfaviridae* e *Flaviviridae*. Sendo que as famílias: ***Flaviviridae***, *Togaviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* são mais representativas para a saúde pública (WHO, 1985).

Com relação aos hospedeiros dos arbovírus, os PNH são mais frequentemente infectados por estes vírus do que outros animais terrestres devido aos seus hábitos diurnos e por viverem em árvores. Além disso, outro fator importante é a característica de viverem em bandos que se movimentam em busca de alimentos, aumentando a exposição a vetores contribuindo para o acúmulo de agentes infecciosos e dispersão de doenças (FREELAND, 1976; LOEHLE, 1995).

A maioria dos PNH habitam áreas de florestas tropicais e o contato e interações com a população humana ocorrem em uma interface de alto risco de transmissão viral, que aumenta cada vez mais devido às invasões florestais e ao crescimento de práticas como o ecoturismo (WOLFE *et al.*, 1998).

A utilização de macacos sentinelas foi primeiramente relatada em estudos sobre Febre Amarela (FA) na África (CAUSEY, 1986). Isolamentos obtidos a partir de animais sentinelas podem indicar os tipos de vertebrados selvagens que podem intervir no ciclo natural de doenças. Epizootias e mortandade de primatas podem ser importantes indicadores e alarmes para a vigilância epidemiológica de arbovírus (HERVÉ *et al.*, 1986).

Desta forma, a opção por utilizar animais capturados do mesmo ecossistema, como “animais sentinelas naturais”, para pesquisa de arboviroses torna-se o caminho mais seguro e factível (SVOBODA, 2007).

As mortes de primatas do Novo Mundo, em particular bugios (*Alouatta* sp.), têm sido usadas como sinalizadores precisos de surtos de FA. Além disso, exames realizados em primatas selvagens mortos levou à identificação de novos arbovírus como foi o caso do *Flavivirus* transmitido por carrapatos e do vírus da doença Kyasanur que foi descoberto após uma sequência de mortes de macacos (*Macaca radiata*) na Floresta Kyasanur na Índia (WOLFE *et al.*, 2001).

Inquéritos sorológicos e isolamentos virais tem sido obtidos de primatas dos gêneros *Cebus*, *Saguinus*, *Chiropotes* (HERVÉ *et al.*, 1986), *Alouatta*, *Ateles* e *Callithrix* (HERVÉ; TRAVASSOS DAROSA, 1983).

Porém, estes inquéritos em animais silvestres têm sido realizados de forma limitada, pois são realizados estudos transversais que utilizam vários animais em uma única vez para investigar a distribuição de soropositividade e detectar os títulos de

anticorpos a fim de determinar se o hospedeiro havia sido exposto a um determinado antígeno (THOISY *et al.*, 2003).

Durante uma vigilância de FA no estado de Minas Gerais, o vírus Oropouche foi isolado em uma amostra de fígado obtida de um primata do gênero *Callithrix* (FIGUEIREDO, 2007), que é considerado um novo hospedeiro desse vírus no Brasil (BATISTA *et al.*, 2012).

O vírus da FA foi isolado em PNH capturados em uma área epidêmica no Rio Grande do Sul (BATISTA *et al.*, 2012) e durante ações de vigilância ativa de FA, no mesmo estado, que ocorreu entre os anos de 2002 e 2007, 181 PNH foram capturados em diversas regiões, tendo sido detectados anticorpos para os vírus da encefalite *Saint Louis* em 16 animais e anticorpos para o vírus Oropouche em um animal (ALMEIDA *et al.*, 2008).

Em estudo soroepidemiológico realizado com PNH na região da divisa entre os estados do Paraná e Mato Grosso do Sul, 123 primatas foram capturados. A partir das amostras de soro colhidas, 21 se mostraram reagentes para o vírus da encefalite *Saint Louis* (SVOBODA, 2007), sugerindo o envolvimento de primatas na manutenção do ciclo desta arbovirose na região do cone sul (BATISTA *et al.*, 2012).

Na cidade de Bonito, no estado do Mato Grosso do Sul, foram detectados anticorpos contra o vírus Oropouche em primatas, sugerindo a possível circulação deste arbovírus nesta região, o que torna os habitantes desta região e turistas, que entram em contato com o ambiente selvagem, suscetíveis à infecção por este vírus (VASCONCELOS *et al.*, 2003).

Ainda no estado do Mato Grosso do Sul, 65 PNH foram analisados e 19 amostras séricas apresentaram anticorpos para arbovírus, dentre eles vírus pertencentes ao gênero *Flavivirus*, vírus Mayaro, e vírus Oropouche (BATISTA, 2011). Em outro estudo realizado no ano de 2012 no mesmo estado, amostras de sangue de 16 PNH foram analisadas e foi constatada a presença de anticorpos para arbovírus em cinco amostras. Detectou-se a presença de anticorpos para vírus que pertencem ao gênero *Flavivirus* (n=3), vírus Mayaro (n=1) e Oropouche (n=1) (BATISTA *et al.*, 2013).

No ano de 2013, foi realizada uma ação de vigilância ativa de arboviroses na qual foi investigada a presença, por meio de técnicas de biologia molecular, de *Flavivirus* em 80 amostras de soro e de sangue de PNH dos estados do Paraná e Mato Grosso do Sul, porém todas as amostras foram negativas. Isto indica que naquele determinado momento, não houve a circulação de *Flavivirus* na população de PNH estudada (ROCHA, 2014).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, observa-se a reemergência de arbovírus em diversas regiões, deste modo,

são necessários estudos para identificação destes vírus nos seus vetores e hospedeiros silvestres, possibilitando a previsão de epidemias em seres humanos, contribuindo assim, com ações de vigilância de arbovírus de interesse em saúde pública e evitando, consequentemente, impactos negativos sobre a saúde, turismo e o comércio nestas regiões. Além disso, estudos também são necessários para preencher a lacuna existente acerca de informações atualizadas sobre a circulação e manutenção desses vírus na natureza e sobre o seu caráter zoonótico.

Com relação ao papel desempenhado pelos PNH como hospedeiros no ciclo dos arbovírus, não há ainda uma prova definitiva de que uma determinada espécie de PNH é necessária para a manutenção de qualquer ciclo silvestre de arbovírus, mas o papel que as populações selvagens têm desempenhado como sentinelas para arboviroses é clara, pois estes animais possuem papel não só como amplificadores, mas também como disseminadores de diversos vírus.

4. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. A. B. *et al.* Vigilância da Febre Amarela e outras arboviroses através do monitoramento de primatas não humanos de vida livre no Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, supl. 1, p. 173, 2008.

BATISTA, P. M. **Arboviroses em primatas não humanos capturados em Mato Grosso do Sul**. 88 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) – Faculdade de Medicina de Mato Grosso do Sul, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2011.

BATISTA, P. M. *et al.* Seroepidemiological monitoring in sentinela animals and vectors as part of arbovirus surveillance in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 2, p.168-173, 2012.

BATISTA, P. M. *et al.* Detection of arboviruses of public health interest in free-living New World primates (*Sapajus* spp.; *Alouatta caraya*) captured in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 6, p. 684-690, 2013.

BLAIR, C. D.; ADELMAN, Z. N.; OLSON, K. Molecular strategies for interrupting arthropod-borne virus transmission by mosquitoes. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 13, n. 4, p. 651-661, 2000.

BROOKS, G. F.; BUTEL, J. S.; MORSE, A. S. Doenças virais transmitidas por artrópodes e roedores. In: MURRAY, P. R. *et al.* **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro:

Guanabara Koogan, 2000. p. 375-393.

CAUSEY, E. C. Arboviroses: implantação dos estudos sobre arbovírus na região amazônica. In: INSTITUTO EVANDRO CHAGAS (Org.). **Instituto Evandro Chagas - 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical**, v. 1. Belém: Editora Fundação Serviços de Saúde pública, 1986. p. 361-363.

FIGUEIREDO, L. T. M. Emergent arboviruses in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 2, p. 224-229, 2007.

FORATTINI, O. P. **Entomologia Médica**. v. 3. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1965.

FREELAND, W. J. Pathogens and the evolution of primate sociality. **Biotropica**, v. 8, n. 11, p. 12-24, 1976.

GUBLER, D. J. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. **Archives of Medical Research**, v. 33, n. 4, p. 330–342, 2002.

HERVÉ, J. P.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. Ecologia da febre amarela no Brasil. **Revista Fundação Sesp**, v. 28, n. 1, p. 11-19, 1983.

HERVÉ, J. P. *et al.* Arboviroses: aspectos ecológicos. In: INSTITUTO EVANDRO CHAGAS (Org.). **Instituto Evandro Chagas - 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical**, v. 1. Belém: Editora Fundação Serviços de Saúde Pública, 1986. p. 409-437.

KARABATSOS, N. **International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates**. 3th ed. San Antonio: American Journal of Tropical Medicine & Hygiene, 1985.

KUNIHOLM, M. H. *et al.* Seroprevalence and distribution of *Flaviviridae*, *Togaviridae*, and *Bunyaviridae* arboviral infections in rural Cameroonian adults. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 74, n. 6, p. 1078-1083, 2006.

LOEHLE, C. Social barriers to pathogen transmission in wild animal populations. **Ecology**, v. 76, n. 2, p. 139-232, 1995.

MONATH, T. P.; HEINZ, F. X. Flaviviruses. In: KNIPE, D. M. *et al.* (Eds.). **Fields Virology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1996. p. 961-1034.

PINHEIRO, F. P.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. Arboviroses. In: VERONESI, R. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.156-165.

RÁCZ, M. L. Doenças virais transmitidas por artrópodes e roedores. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p. 671-678.

RICE, C. M. *et al.* Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for *Flavivirus* gene expression and evolution. **Science**, v. 229, n. 4715, p. 726-733, 1985.

ROCHA, T. C. **Investigação de arbovírus (gênero *Flavivirus*) de interesse à saúde pública em primatas não humanos nos estados do Paraná e Mato Grosso do Sul**. 95f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

SOLOMON, T.; MALLEWA, M. Dengue and other emerging flaviviruses. **Journal of Infection**, v. 42, n. 2, p. 104–115, 2001.

SVOBODA, W. K. **Vigilância de epizootias em primatas não humanos (PNH) como instrumento de monitoramento de arboviroses e outras viroses de interesse em Saúde pública**. 136 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Setor de Ciências Agrárias, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2007.

THOISY, B. *et al.* Mayaro virus in wild mammals, French Guiana. **Emerging Infectious Diseases**, v. 9, n. 10, p. 1326-1329, 2003.

TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. *et al.* Arboviroses. In: LEÃO, R. N. Q. **Doenças infecciosas e parasitárias, enfoque Amazônico**, Belém: CEJUP, 1997. p. 207-225.

VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* Inadequate management of natural ecosystem in the Brazilian Amazon region results in the emergence and reemergence of arboviruses. **Cadernos de Saúde Pública**, supl. 17, p. 155-164, 2001.

VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* Arboviroses. In: CIMERMAM, S.; CIMERMAM, B. **Medicina Tropical**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 363-386.

WEAVER, S. C. Evolutionary influences in arboviral disease. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 299, p. 285-314, 2006.

WHO. World Health Organization. World Health Organization Technical Report Series 719. **Arthropod-borne and rodent-borne viral diseases**. Genebra: 1985.